



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Endometriosi e sindrome di Swyer. Case Report. Endometriosi patologia non solo estrogeno-dipendente.

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Endometriosi e sindrome di Swyer. Case Report. Endometriosi patologia non solo estrogeno-dipendente / F. Rizzello; G.L. Bracco; M.E. Coccia; G. Scarselli.. - STAMPA. - (2005), pp. 123-127. (Intervento presentato al convegno 5° Convegno Internazionale "Endometriosi" Santa Margherita Ligure, Genova, October 24-25, 2003).

Availability:

This version is available at: 2158/782101 since:

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

Endometriosi e sindrome di Swyer. 23 case report. Endometriosi patologia non solo estrogeno-dipendente

F. Rizzello, G. Bracco, M. E. Coccia

INTRODUZIONE

L'endometriosi è una malattia comune nelle donne in epoca mestruale^{1,2}, ma sono anche stati riportati casi in donne in post-menopausa o ovariectomizzate sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (Hormonal Replacement Therapy, HRT)^{3,4}. E' anche stata descritta in uomini sottoposti ad alte dosi di terapie ormonali per tumore alla prostata o alla vescica^{5,6}. Il comun denominatore, in tutti questi casi, è l'esposizione agli ormoni femminili, sebbene l'endometriosi sia stata descritta in ragazze prepuberi⁷.

L'endometriosi in pazienti con disgenesia gonadica è stata raramente riportata in letteratura. Ci sono solo sei case-reports che descrivono l'endometriosi in pazienti con disgenesia gonadica⁸⁻¹³.

Swyer descrisse per primo una forma di pseudoermafroditismo maschile caratterizzato da habitus eunucoide, genitali esterni femminili normali ed amenorrea primaria¹⁴. In seguito l'eponimo *Sindrome di Swyer* è stato sostituito dall'espressione più descrittiva di *disgenesia gonadica pura*, attualmente sottoclassificata in base al cariotipo cellulare o al genotipo¹⁵⁻¹⁷. Molti altri autori hanno contribuito a delineare i caratteri clinici della sindrome di Swyer¹⁸⁻²⁰ (Tabella 1).

Il presente articolo descrive un caso di disgenesia gonadica pura associata ad endometriosi

trattato in laparoscopia operativa nel nostro centro.

CASE REPORT

F.G., si presenta alla nostra attenzione all'età di 18 anni, fenotipicamente e psicosessualmente di sesso femminile. La paziente riferiva un normale

Tabella 1 Sindrome di Swyer

- Cariotipo 46XY
- Fenotipo femminile
- Genitali interni ed esterni iposviluppati di tipo femminile
- Statura normale o elevata, habitus eunucoide
- Gonadi disgenetiche bilateralmente (benderelle fibrose)
- Lieve clitoridomegalia
- Amenorrea primaria
- Mancato sviluppo caratteri sessuali secondari alla pubertà
- Gonadotropine elevate, testosterone di tipo femminile
- Descritti 3 pattern di ereditarietà: X-linked; difetto autosomico dominante limitato dal sesso; ereditarietà autosomica recessiva

ENDOMETRIOSI: FISIOPATOLOGIA E CLINICA

sviluppo psico-fisico fino a 15 anni età in cui, per l'amenorrea primaria ed il mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari si era sottoposta ad accertamenti clinici e di laboratorio.

L'esame obiettivo risultò negativo: la paziente era alta 166 cm, pesava 65 kg, presentava un aspetto eunucoide con seni piccoli, simmetrici. L'esame ginecologico evidenziò genitali esterni nella norma, clitoride non ipertrofico, cervice piccola, utero ipoplasico, annessi non palpabili.

Gli esami di laboratorio rivelarono livelli seri di gonadotropine assimilabili a quelli di una donna in perimenopausa, con FSH elevato fino a 54.1–83 mU/ml (V.N. 2–20 mU/ml), LH 32.7–24.5 mU/ml (V.N. fase follicolare 5–15 mU/ml; picco ovulatorio 30–130 mU/ml; fase luteinica 5–15 mU/ml), 17 β -Estradiolo 37–44 pg/ml (V.N. 20–450 pg/ml). Il testosterone aveva una concentrazione ematica di tipo maschile (84 ng/100 ml; V.N. femminile <10 ng/100 ml). Altri dosaggi effettuati avevano riguardato: prolattina, 1.6 ng/ml (V.N. 5–25 ng/ml); androstenedione, 1.0 ng/ml (V.N. 0.21–3.0 ng/ml); progesterone, 0.10–0.05 ng/ml (V.N. 0.1–26.0 ng/ml). L'esame del cariotipo rivelò un genotipo 46XY portando alla diagnosi di sindrome di Swyer.

Tra i 15 ed i 19 anni G.F. ha assunto ciclicamente estroprogestinici orali in una formulazione trifasica, ottenendo così la comparsa del flusso mestruale mensile e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Gli esami di laboratorio eseguiti a 2 anni di distanza dalla diagnosi hanno evidenziato la regolarizzazione dell'assetto gonadotropinico su livelli femminili normali per l'età fertile.

In queste pazienti vi è un'elevata incidenza di tumori gonadici per cui occorre eseguire la gonadectomia. Per questa ragione, all'età di 18 anni F.G. è sottoposta ad una gonadectomia bilaterale per via laparoscopica nel nostro centro. Nel corso dell'intervento vengono visualizzati utero e tube ipoplasici, regolari per morfologia; la gonade destra di dimensioni quasi regolari; la gonade sin-

istra nastriforme; un focolaio endometriosico nello scavo del Douglas.

Nel corso dell'intervento si procede alla rimozione d'entrambe le gonadi con bipolare ed escissione del focolaio endometriosico. L'esame istologico ha rivelato gonadi disgenetiche con alcune strutture tubulari ben differenziate, delimitate da cellule di Sertoli e cellule di Leydig nello stroma; focolaio costituito da stroma e ghiandole endometriali.

DISCUSSIONE

L'eziologia dell'endometriosi è tuttora dibattuta. La teoria più comunemente accettata è quella che propone l'impianto di tessuto endometriale refluito per via retrograda durante il flusso mestruale²¹ che può spiegare i casi di endometriosi più comunemente osservati in donne durante l'età riproduttiva. Tuttavia la teoria della mestruazione retrograda di Sampson non è in grado di giustificare i casi di endometriosi in uomini sottoposti a trattamenti a base di alte dosi di estrogeni^{5,6} o in donne con utero rudimentale non cavitato²². Queste condizioni supportano la teoria alternativa della metaplasia secondo la quale le lesioni endometriosiche deriverebbero da cellule celomatiche fetali che, in alcune condizioni, come l'esposizione ad ormoni sessuali femminili, si trasformano in cellule endometriali²³. La terza ipotesi, conosciuta come la teoria dell'induzione, combina le prime due e suggerisce che sostanze rilasciate da frammenti d'endometrio inducono la formazione di tessuto endometriale da cellule mesenchimali non differenziate¹.

In letteratura ci sono solo sei case-reports di endometriosi in pazienti con disgenesia gonadica (Tabella 2)^{8–13}. Importante notare come, in tutti i casi riportati in letteratura, le pazienti seguissero una terapia ormonale sostitutiva ciclica e come tutte, ad eccezione di una, avessero il flusso mestruale. Il dosaggio di estrogeni e progesterone usato era nell'ordine delle terapie ormonali sostitutive in menopausa per cinque pazienti, mentre

Tabella 2 Casi in letteratura su disgenesi gonadiche associate ad endometriosi

Autori	Età (aa)	Cariotipo	HRT	Presentazione	Risultati dell'intervento
Tazuke et al. (2002)	19	45,X/46,X (Y pseudodicentrico, q11.23)	HRT ciclica×5 anni con Premarin 1.25 mg/die (giorni 1-25) e Provera 10mg (giorni 16-25)	cicli mensili, assenza di sintomatologia algica	assenza di tessuto ovarico o masse nelle fosse ovariche, massa di 5 cm peduncolata del fondo uterino (endometrioma)
Meinen et al. (1989)	20	45,X	OCP×5 anni, distensione addominale	cicli mensili, dispareunia severa, perdita di peso, diarrea	5 litri di ascite, endometriosi pelvica diffusa, utero piccolo fisso, gonadi, oblitterazione del cul di sacco, endometriosi retto-vaginale, stenosi rettale a 10 cm dall'ano
Bosze et al. (1987)	26	44,X,O;t(13;14)	HRT ciclica×10 anni	cicli mensili, algie pelviche, dispareunia	stato di post-gonadectomia: utero fisso con tube infantili, massa endometriosica sul corno sinistro
Binns et al. (1983)	28	45,X,O/46,XXq	HRT ciclica, Mestranol 0.05 mg * 3 anni dopo	cicli mensili, massa non dolente di 2 cm * aggiunte noretisterone 1 mg al giorno per 9 anni ritorna con massa aumentata di volume	gonadi disgenetiche, utero ipoplasico; biopsia transvaginale: endometriosi; endometriosi rettale sottomucosa ed intraparietale
Peress et al. (1982)	37	45,X	HRT ciclica, Premarin 0.625 mgn (giorni 1-25) e Provera 10 mg (giorni 16-25)×23 anni	cicli irregolari, algie pelviche	gonadi fibrose, utero ipoplasico, endometriosi dei legamenti uterosacrali
Doty et al. (1980)	17	46,XY con disgenesi gonadica	ERT ciclica, estrogeni coniugati e Provera per 2 anni	amenorrea primaria	Clitoride aumentato di dimensioni (5-6 cm), vagina regolare, cervice uterina ipoplasica, gonadi fibrose disgenetiche, endometriosi del mesosalpinge

OCP, oral contraceptive pills; HRT, hormone replacement therapy; ERT, estrogen replacement therapy

ENDOMETRIOSI: FISIOPATOLOGIA E CLINICA

una sola paziente assumeva contraccettivi orali.

Dal momento che queste pazienti seguivano trattamenti tali da indurre le mestruazioni, l'endometriosi potrebbe essere originata dal flusso mestruale retrogrado. In alternativa, la teoria delle metaplasia potrebbe definire il meccanismo patogenetico dell'endometriosi nelle pazienti con disgenesia gonadica. In uno dei casi di endometriosi pelvica⁸ era presente amenorrea persistente. In un'altra paziente⁹ una biopsia endometriale, eseguita durante la terapia ormonale sostitutiva, aveva rivelato atrofia dell'endometrio sia nella componente ghiandolare che in quella stromale. Pertanto, almeno in queste due pazienti, è improbabile che l'endometriosi sia originata dalla mestruazione retrograda.

La reale incidenza di endometriosi nelle pazienti con disgenesia gonadica non è nota ma è probabile che sia maggiore di quanto supposto in passato. Inoltre la nostra paziente, ed altre pazienti della casistica in letteratura, erano asintomatiche nel momento dell'intervento.

I benefici della terapia ormonale sostitutiva nelle donne con ipogonadismo e la bassa incidenza di endometriosi nelle stesse, ne giustificano l'adozione e prosecuzione nelle pazienti con disgenesia gonadica²⁴. Una terapia ormonale solo estrogenica era probabilmente coinvolta nella patogenesi di un endometrioma osservato in una donna in post-menopausa²⁵ ed è stata associata all'insorgenza di un adenocarcinoma in un caso di endometriosi²⁶. E' stato ipotizzato che lo sviluppo di lesioni endometriosiche nelle diverse possibili sedi si è realizzato quando i livelli estrogenici in circolo superano un valore soglia²⁷. La somministrazione di progestinici, durante le terapie ormonali sostitutive, è approvata in tutte le donne con utero conservato. Al fine di prevenire lo sviluppo di iperplasie endometriali e adenocarcinoma²⁸ è stata, inoltre, associata ad una riduzione delle recidive di algie e delle trasformazioni maligne di lesioni endometriosiche residue dopo isterectomia e gonadectomia²⁹. In letteratura non vi sono ancora dati certi riguardo

all'utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva in continuum vs la somministrazione ciclica in relazione allo sviluppo delle lesioni endometriosiche. Pertanto, nel management delle pazienti con storia di endometriosi ed utero conservato, riteniamo più prudente ricorrere alla somministrazione estro-progestinica in regime continuato così da ridurre il potenziale flusso mestruale retrogrado.

L'intervento di gonadectomia è indicato in tutti i casi di disordini intersessuali caratterizzati dalla presenza del cromosoma Y nel cariotipo, per la potenziale trasformazione neoplastica delle gonadi³⁰. L'approccio tradizionale è quello della chirurgia laparotomica. Tuttavia, con l'incremento dell'esperienza, la tecnica laparoscopica, per la valutazione delle strutture pelviche e la rimozione delle gonadi disgenetiche, è attualmente parte integrante nel management delle pazienti con disgenesia gonadica. La laparoscopia infatti è meno traumatica, soprattutto grazie al nuovo strumentario disponibile per le bambine-adolescenti. Altri vantaggi comprendono la ridotta degenza, il rapido recupero post-operatorio ed il minor danno estetico. Tutte condizioni che concorrono a ridurre il trauma psicologico di questi giovani pazienti³¹.

L'incidenza dell'endometriosi tra le pazienti con disgenesia gonadica sottoposte a terapia ormonale sostitutiva non è ben conosciuta, tuttavia esiste la possibilità che lesioni endometriali ectopiche si sviluppino anche in questi casi. In pazienti con disgenesia gonadica e storia di endometriosi, sono consigliati regimi continui di terapia estroprogestinica. Il nostro caso conferma, inoltre, l'approccio laparoscopico come gold standard nell'intervento di gonadectomia.

Bibliografia

1. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *New Engl J Med* 1993;328,1759-69

2. Berger GS. Epidemiology of endometriosis. In Nezhat CR, Berger GS, Nezhat FR, et al., eds. *Endometriosis: Advanced Management and Surgical Techniques*. New York: Springer Verlag, 1994;3-7
3. Kempers RD, Dockerty MB, Hunt AB, Symmonds RE. Significant postmenopausal endometriosis. *Surg Gynecol Obstet* 1960;111:348-56
4. Djursing, H., Petersen, K. and Weberg, E. Symptomatic postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:529-30
5. Olikier AJ, Harris AE. Endometriosis of the bladder in a male patient. *J Urol* 1971;106:858-859
6. Pinkert TC, Catlow CE, Straus, R. Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. *Cancer* 1979;43:1562-7
7. Laufer MR. Premenarcheal endometriosis without an associated obstructive anomaly: presentation, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2000;74(Suppl 3):S15
8. Doty DW, Gruber JS, Wolf GC, Winslow RC. 46, XY pure gonadal dysgenesis: report of 2 unusual cases. *Obstet Gynecol* 1980;55:61S-65S
9. Peress MR, Sosnowski JR, Mathur RS, Williamson SO. Pelvic endometriosis and Turner's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:474-6
10. Binns BAO, Banerjee R. Endometriosis with Turner's syndrome treated with cyclical oestrogen/progestogen. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:581-2
11. Bosze P, Gaal M, Toth A, Laszlo J. Endometriosis and streak gonad syndrome. *Arch Gynecol* 1987;240:253-4
12. Meinen K, Crusius M, Schulz U. Turner-Syndrom mit peritoneal-endometriose and aszites - therapeutische Effekte der Buserelin-Therapie. *Arch Gynecol Obstet* 1989;245:943-5
13. Tazuke SI, Milki AA. Endometrioma of uterine serosa in a woman with mosaic Turner's syndrome receiving hormone replacement therapy. *Hum Reprod* 2002;17:2977-80
14. Swyer GIM. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form: *BMJ* 1955;2:709-12
15. Hoffenberg R, Jackson WP. Gonadal dysgenesis in normal-looking females; a genetic theory to explain variability of the syndrome. *BMJ* 1957;5030:1281-4
16. Harnden DG, Stewart JS. The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis. *BMJ* 1959;5162:1285-7
17. Cheifitz RL, Katz M. Pure gonadal (46, XY) dysgenesis - an XY female. *S Afr Med J* 1975;49:53-4
18. Greenblatt RB, Byrd JR, McDonough PG, Mahesh VB. The spectrum of gonadal dysgenesis. A clinical, cytogenetic, and pathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:151-72
19. Sohval AR. The syndrome of pure gonadal dysgenesis. *Am J Med* 1965;38:615-25
20. Brogger A, Strand A. Contribution to the study of the so-called pure gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1965;48:490-505
21. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue to the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-6
22. Rosenfeld DL, Lecher BD. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:105
23. Batt RE, Smith RA. Embryologic theory of histogenesis of endometriosis in peritoneal pockets. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:15-28
24. Saenger P. Turner's syndrome. *New Engl J Med* 1996;335:1749-54
25. Bellina JH, Schenck D. Large postmenopausal ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol* 2000;96:846
26. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 1990;75:1023-8
27. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:740-5
28. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone replacement therapy. *New Engl J Med* 2001;345:34-40
29. Corson SL. Surgical treatment of endometriosis-associated pain. In Corson SL, ed. *Endometriosis: The Enigmatic Disease*, 1st edn. Durant, OK: Essential Medical Information Systems, Inc., 1992;100-109
30. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:293-300
31. LaMontagne LL, Hepworth JT, Cohen F. Effects of surgery type and attention focus on children's coping. *Nurs Res* 2000;49:245-52

